

# PENGARUH VITAMIN C TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN PADA SUKARELAWAN SEHAT

## *The Effect of Vitamin C on the Pharmacokinetic Profile of Theophylline in Serum of Healthy Volunteers*

Rahmatini<sup>1</sup>, Ngatidjan<sup>2</sup>, dan Mustofa<sup>2</sup>

Program Studi IKD dan Biomedis  
Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada

### ABSTRACT

Asthma bronchial and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are considerably common diseases in community. Theophylline, a bronchodilator which is relatively inexpensive, is used once until three times a day. Because of its narrow therapeutic range, the dosage must be individualized in order to optimize the treatment and prevent side effects. Vitamin C is commonly used, because it has antioxidant properties while from several references vitamin C may increase the metabolism of drugs. Does vitamin C affect theophylline has not been clarified.

Using randomized cross over design, volunteers were divided randomly into two groups, control and pretreatment group. The control group were given theophylline orally as a single dose 130 mg. Before starting the experiment, vitamin C 500 mg a day was given orally to pretreatment group for 7 consecutive days before of theophylline. In both groups after oral single dose of theophylline, the samples were collected serially for 24 hours to analyzed blood theophylline concentration using HPLC. Theophylline pharmacokinetic parameters were calculated with the assumption of one-compartment model using a standard method.

The results shown that there were no significant changes in values of  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $K_a$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{0-\infty}$ , elimination half-life ( $t_{1/2}$ ), elimination rate constant ( $K_{el}$ ) and Clearance ( $Cl$ ) between control and pretreatment groups with  $p > 0,05$ .

In conclusion, pretreatment with vitamin C 500 mg daily for 7 days did not change the pharmacokinetic parameters of theophylline 130 mg single dose in the serum.

Keywords : vitamin C – theophylline – Pharmacokinetics – HPLC.

### PENGANTAR

Interaksi obat merupakan konsekwensi yang harus dipertimbangkan dalam setiap pengobatan. Untuk obat dengan batas keamanan lebar, kenaikan atau penurunan kadar obat dalam darah mungkin tidak

1) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

2) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

berpengaruh secara klinis. Namun untuk obat dengan batas keamanan sempit seperti teofilin, perubahan kadar obat akan disertai konsekuensi klinik yang bermakna. Disamping itu pemberian teofilin juga menunjukkan variasi yang cukup besar dalam kecepatan eliminasinya. Karena itu dianjurkan dosis teofilin ditetapkan secara individual dan diawasi penggunaannya melalui Therapeutic Drug Monitoring (TDM).<sup>1,2,3</sup>

Teofilin merupakan bronkodilator yang efektif dengan harga relatif terjangkau. Selain dapat mengatasi serangan asma, teofilin juga efektif sebagai profilaksis serangan asma. Teofilin dimetabolisme oleh enzim mikrosom hepar sitokrom P 450 CYP 1A2, 2D6, 3A3/4 dan 2E1 menjadi 3 metil santin, 1 metil santin dan 1,3 asam dimetil urat.<sup>4,5,6,7</sup>

Disisi lain saat ini sediaan vitamin C yang banyak dijual bebas, terutama vitamin C dosis tinggi banyak di konsumsi oleh masyarakat. Penggunaan vitamin C didasarkan atas sifatnya sebagai antioksidan.<sup>8</sup> Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa vitamin C dapat berinteraksi dengan obat lain, seperti warfarin yang menyebabkan penurunan kadar serum warfarin. Pemberian vitamin C juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sitokrom P 450 yang berperan dalam oksidasi molekul obat.<sup>9</sup> Pemberian vitamin C pada hewan yang mengalami defisiensi vitamin C dapat mengembalikan metabolisme obat seperti anilin dan antipirin kembali normal.<sup>10</sup> Seperti warfarin, teofilin merupakan substrat enzim CYP 1A2. Apakah vitamin C berpengaruh pada metabolisme teofilin belum ada klarifikasi.

Dengan demikian vitamin C yang diberikan bersama dengan teofilin mungkin dapat mempengaruhi metabolisme teofilin yang menyebabkan perubahan profil farmakokinetika teofilin.<sup>11,12</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian vitamin C terhadap profil farmakokinetika teofilin serum pada sukarelawan sehat orang Indonesia.

## CARA PENELITIAN

Subyek penelitian terdiri dari 6 orang sukarelawan sehat laki laki dan 6 orang sukarelawan sehat perempuan yang berumur antara 20-42 tahun. Kriteria inklusi yaitu, sukarelawan dalam keadaan sehat yang dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan laboratorium, tidak merokok, tidak minum alkohol, tidak ada riwayat gangguan saluran cerna dan tidak ada riwayat hipersensitif terhadap obat. Kriteria eksklusi yaitu, ada riwayat penyakit asma, lambung, hepar dan ginjal. Untuk wanita

berpengaruh secara klinis. Namun untuk obat dengan batas keamanan sempit seperti teofilin, perubahan kadar obat akan disertai konsekuensi klinik yang bermakna. Disamping itu pemberian teofilin juga menunjukkan variasi yang cukup besar dalam kecepatan eliminasinya. Karena itu dianjurkan dosis teofilin ditetapkan secara individual dan diawasi penggunaannya melalui Therapeutic Drug Monitoring (TDM).<sup>1,2,3</sup>

Teofilin merupakan bronkodilator yang efektif dengan harga relatif terjangkau. Selain dapat mengatasi serangan asma, teofilin juga efektif sebagai profilaksis serangan asma. Teofilin dimetabolisme oleh enzim mikrosom hepar sitokrom P 450 CYP 1A2, 2D6, 3A3/4 dan 2E1 menjadi 3 metil santin, 1 metil santin dan 1,3 asam dimetil urat.<sup>4,5,6,7</sup>

Disisi lain saat ini sediaan vitamin C yang banyak dijual bebas, terutama vitamin C dosis tinggi banyak di konsumsi oleh masyarakat. Penggunaan vitamin C didasarkan atas sifatnya sebagai antioksidan.<sup>8</sup> Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa vitamin C dapat berinteraksi dengan obat lain, seperti warfarin yang menyebabkan penurunan kadar serum warfarin. Pemberian vitamin C juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas sitokrom P 450 yang berperan dalam oksidasi molekul obat.<sup>9</sup> Pemberian vitamin C pada hewan yang mengalami defisiensi vitamin C dapat mengembalikan metabolisme obat seperti anilin dan antipirin kembali normal.<sup>10</sup> Seperti warfarin, teofilin merupakan substrat enzim CYP 1A2. Apakah vitamin C berpengaruh pada metabolisme teofilin belum ada klarifikasi.

Dengan demikian vitamin C yang diberikan bersama dengan teofilin mungkin dapat mempengaruhi metabolisme teofilin yang menyebabkan perubahan profil farmakokinetika teofilin.<sup>11,12</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian vitamin C terhadap profil farmakokinetika teofilin serum pada sukarelawan sehat orang Indonesia.

## CARA PENELITIAN

Subyek penelitian terdiri dari 6 orang sukarelawan sehat laki laki dan 6 orang sukarelawan sehat perempuan yang berumur antara 20-42 tahun. Kriteria inklusi yaitu, sukarelawan dalam keadaan sehat yang dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan laboratorium, tidak merokok, tidak minum alkohol, tidak ada riwayat gangguan saluran cerna dan tidak ada riwayat hipersensitif terhadap obat. Kriteria eksklusi yaitu, ada riwayat penyakit asma, lambung, hepar dan ginjal. Untuk wanita

yaitu dalam keadaan hamil dan memakai kontrasepsi oral.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross over design block* lengkap, dimana subyek dibagi atas 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 6 orang, dengan masa pembersihan (*washout period*) 14 hari.<sup>13</sup>

Kelompok kontrol diberi kapsul teofilin 130 mg .dosis tunggal, kelompok perlakuan sebelum diberi teofilin 130mg, diberi vitamin C 500mg 1 kali sehari selama 7 hari. Pemberian teofilin dan pengambilan sampel darah dilakukan di Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, kecuali untuk pengambilan jam ke 12 dan 24 di rumah sukarelawan.

Dua minggu sebelum penelitian, subyek tidak boleh minum obat apapun, minum minuman beralkohol atau minuman dan makanan yang mengandung santan seperti teh, kopi dan coklat. Delapan sampai 10 jam sebelum penelitian, subyek dipuaskan. Sesaat sebelum diberikan teofilin kapsul secara oral, dilakukan pengukuran tanda vital. Cuplikan darah untuk pengukuran kadar teofilin dalam serum diambil pada jam ke 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 8; melalui kanula intra vena, kecuali untuk jam ke 12 dan 24 dengan spuit disposable. Selanjutnya tanda vital (tekanan darah, nadi, nafas) diukur pada jam yang telah ditentukan. Keluhan subyek diamati dengan seksama.

Analisis kadar teofilin ditetapkan dengan seperangkat alat HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) yaitu dengan menggunakan detektor UV (ultraviolet) panjang gelombang 272 nm, fase diam Bondapak C 18 panjang 25 cm, fase gerak air : asetonitril dengan perbandingan 92 : 8, kecepatan aliran 1,7 mililiter/menit, dengan volume injeksi 15µl.<sup>14</sup>

Preparasi sampel dilakukan dengan mengambil 200 µl serum dimasukkan kedalam tabung reaksi. Selanjutnya ditambahkan 10µl larutan standar internal fl hidroksi etilteofilin (kadar 25µg/ml) kemudian ditambahkan 500 µl asetonitril. Campuran ini di vortex selama 10 detik kemudian disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Supernatan diambil dan dipisahkan, selanjutnya diinjeksikan ke sistim HPLC 15 µl.

Parameter farmakokinetika teofilin dihitung dengan menggunakan asumsi model 1 kompartemen terbuka yang meliputi tetapan kecepatan absorpsi ( $K_a$ ) dalam jam<sup>-1</sup>, kadar puncak obat ( $C_{maks}$ ) dalam µg/ml, waktu mencapai kadar puncak ( $T_{maks}$ ) dalam jam, luas area di bawah kurva kadar teofilin dalam darah versus waktu (AUC 0-∞) dalam µgram/mililiter.jam, tetapan kecepatan eliminasi ( $K_{el}$ ) dalam jam<sup>-1</sup>,

waktu paro eliminasi ( $t_{1/2}$ ) dalam jam dan kliren tubuh total (Cl) dalam milliliter/menit.<sup>11</sup>

Nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh berdasarkan data kadar teofilin dalam serum secara individual disajikan dalam tabel terpisah, dihitung reratanya dan Standard Error of the Means (SEM). Sedangkan kadar obat dalam serum versus waktu disajikan dalam bentuk kurva.

Nilai parameter farmakokinetika teofilin serum pada kelompok kontrol dan perlakuan dianalisis statistik dengan menggunakan uji t berpasangan dengan taraf kepercayaan 95 % dengan  $p=0,05$ . Variabel bebas adalah jenis obat yang diberikan yaitu teofilin dan teofilin dengan pemberian vitamin C, variabel tergantung adalah nilai parameter farmakokinetika.

Penelitian ini sudah memenuhi syarat etik dan sudah mendapatkan surat kelaikan etik (ethical clearance) dari komisi etik penelitian kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek yang diikuti dalam penelitian berjumlah 12 sukarelawan sehat, terdiri dari 6 orang laki-laki dan 6 orang perempuan yang sesuai dengan anjuran (U.S Department of Health & Human Services Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research). Sukarelawan dinyatakan sehat berdasarkan pemeriksaan klinik oleh dokter maupun pemeriksaan laboratorium yang meliputi darah rutin dan kimia darah.

Sukarelawan berumur antara 20-42 tahun, karena pada usia tersebut diasumsikan fungsi organ-organ tubuh masih berada dalam keadaan normal. Berat badan subyek berkisar antara 41-73 kg dan IMT berkisar antara 18.3-26.0. Pemeriksaan tekanan darah, frekuensi nadi, respirasi, jantung dan pulmo dalam batas normal. Tidak ada subyek yang menunjukkan pembesaran hepar maupun lien, serta tidak ada subyek yang mempunyai riwayat penyakit asma bronkial, lambung, hati dan ginjal.

Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin, pada sebagian besar subyek berada dalam batas normal, hasil pemeriksaan fungsi hepar dan ginjal berada dalam batas normal.

## Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Kadar Teofilin Dalam Serum

Kadar teofilin serum sukarelawan sehat setelah pemberian teofilin oral dosis tunggal 130 mg pada kelompok kontrol disajikan pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Kadar teofilin serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) setiap waktu pada kelompok kontrol setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal

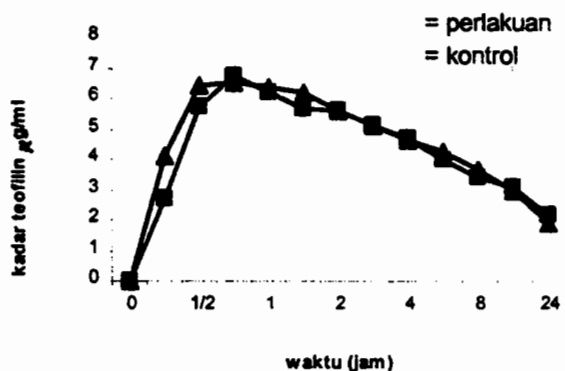
Subyek	Pengambilan jam ke											
	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	24
War	6,22	7,64	10,05	8,41	6,42	6,15	5,76	4,83	3,79	3,13	4,12	1,78
Est	4,37	9,87	7,71	7,84	7,38	8,37	6,96	6,66	7,12	6,94	6,62	3,50
Ari	1,50	3,65	5,00	5,89	6,47	5,70	4,17	5,08	3,40	3,18	2,26	1,50
Lik	3,25	6,99	10,83	8,36	8,08	9,11	9,04	7,50	4,77	4,94	3,71	3,43
Yti	1,50	3,19	5,60	5,12	5,09	5,46	5,38	4,95	4,41	3,42	2,65	2,11
Sas	2,18	6,19	8,38	6,62	6,50	6,46	6,11	5,85	5,22	4,18	3,80	2,73
Ag	2,24	6,11	6,76	5,75	5,18	4,48	4,36	3,77	3,67	2,54	2,53	1,79
Amn	5,09	7,07	6,61	6,30	4,17	4,83	4,39	3,97	3,74	2,55	2,51	2,01
Srt	1,50	4,40	4,33	4,14	4,52	4,22	4,02	3,45	3,13	2,50	2,36	1,50
Spr	1,50	4,51	4,95	5,11	4,54	4,19	3,84	3,01	2,21	1,86	1,70	1,50
Pm	1,72	7,39	6,14	6,09	5,58	4,19	3,97	3,49	3,26	3,19	1,93	1,50
Bdi	1,50	1,78	6,45	5,12	4,28	4,00	3,35	3,39	2,95	2,52	2,50	2,66
Sum	32,57	68,79	82,81	74,75	68,21	67,16	61,35	55,95	47,67	40,95	36,69	26,01
Mean	2,71	5,73	6,90	6,23	5,68	5,60	5,11	4,66	3,97	3,41	3,06	2,17
SEM	0,48	0,66	0,58	0,39	0,37	0,49	0,47	0,41	0,37	0,40	0,39	0,21

Pada Tabel 1 terlihat bahwa kadar maksimum terjadi pada pengambilan jam ke 0,75 yaitu dan kadar terendah pada jam ke 24. Kadar maksimum yaitu 6,90  $\mu\text{g/ml}$  dengan SEM 0,58 dan kadar terendah 2,17  $\mu\text{g/ml}$  dengan SEM 0,21.

Tabel 2. Kadar teofilin serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) setiap waktu pada kelompok perlakuan setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal

Subyek	Pengambilan jam ke											
	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	24
War	1,50	6,03	5,94	8,10	6,99	5,72	5,43	5,35	3,66	3,65	2,73	1,87
Est	6,05	8,11	7,10	8,18	9,99	9,09	8,86	7,76	7,93	7,63	5,79	2,48
Ari	5,31	7,09	6,86	6,52	6,11	4,96	4,86	4,54	4,26	3,18	2,83	1,50
Lik	9,23	6,76	6,29	6,68	6,06	6,86	6,75	5,90	5,68	4,18	3,56	2,40
Yti	6,26	9,17	8,97	8,50	7,05	7,48	6,76	6,94	6,57	5,63	4,27	2,74
Sas	4,99	8,44	9,51	7,53	7,68	7,41	5,43	4,89	3,96	4,01	2,27	2,11
Ag	1,50	6,11	7,37	5,73	5,36	5,06	3,53	3,03	2,93	2,96	2,62	1,88
Amn	1,50	3,11	5,90	6,24	6,99	4,43	4,93	4,17	3,69	2,85	2,77	1,50
Srt	3,84	4,12	3,91	3,87	3,72	3,43	3,38	2,92	2,88	2,34	2,21	1,50
Spr	3,80	5,67	4,64	4,49	4,21	3,98	3,64	3,31	2,77	2,38	2,10	1,76
Pm	3,22	6,02	5,96	5,70	5,86	4,83	4,32	3,40	3,68	2,88	2,24	1,50
Bdi	1,82	6,35	6,04	4,73	4,39	4,22	3,71	3,33	2,93	2,49	2,13	1,74
Sum	49,27	77,48	79,24	77,27	75,91	69,47	64,60	59,54	56,94	44,18	35,52	22,98
Mean	4,11	6,46	6,60	6,44	6,33	5,79	5,38	4,96	4,75	3,68	2,96	1,92
SEM	0,69	0,50	0,46	0,44	0,50	0,50	0,48	0,46	0,47	0,45	0,32	0,12

Pada Tabel 2 terlihat bahwa kadar maksimum juga terjadi pada pengambilan ke 0,75 yaitu 6,60  $\mu\text{g/ml}$  dengan SEM 0,44 dan kadar terendah pada pengambilan jam ke 24 yaitu 1,92  $\mu\text{g/ml}$  dengan sem 0,12.



Gambar 1. Kurva kadar teofilin serum pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Tampak pada Gambar 1, kurva teofilin serum vs waktu kedua kelompok mempunyai fase absorpsi dan eliminasi yang hampir berimpit. Tapi pada kelompok perlakuan saat akhir eliminasi kadar teofilin serum menurun lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Tabel 3. Parameter farmakokinetika serum pada kelompok kontrol dan perlakuan setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal.

No	Parameter	Kontrol (mean $\pm$ SEM)	Perlakuan (mean $\pm$ SEM)
1	Ka (jam-1)	5,63 $\pm$ 0,72	5,36 $\pm$ 0,74
2	T maks (jam)	0,83 $\pm$ 0,10	0,81 $\pm$ 0,11
3	C maks ( $\mu\text{g/ml}$ )	6,90 $\pm$ 0,48	6,60 $\pm$ 0,46
4	AUC 0-24 ( $\mu\text{g/ml.jam}$ )	80,84 $\pm$ 7,74	80,78 $\pm$ 7,40
5	AUC 0- $\infty$ ( $\mu\text{g/ml.jam}$ )	93,09 $\pm$ 8,31	90,56 $\pm$ 7,33
6	Vd (ml/kg)	290,80 $\pm$ 27,85	312,26 $\pm$ 29,88
7	T 1/2 (jam)	7,20 $\pm$ 0,57	7,55 $\pm$ 0,58
8	Cl (L/jam)	1,39 $\pm$ 0,21	1,44 $\pm$ 0,23
9	Kel (jam-1)	0,10 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,07

Pada Tabel 3 terlihat bahwa tidak ada perbedaan yang begitu nyata pada parameter farmakokinetika teofilin serum pada kelompok kontrol dan perlakuan ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini dipilih subyek sehat, umur 20-42 tahun sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Persyaratan ini diperlukan untuk mengurangi variabel yang dapat mempengaruhi validitas hasil penelitian. Larangan minum atau makan bahan-bahan yang mengandung santin dan obat-obatan selama penelitian dimaksudkan untuk mencegah adanya gangguan atau interferensi penentuan kadar teofilin dengan HPLC. Pemberian dosis tunggal dimaksudkan agar semua proses kinetika teofilin dalam tubuh dapat lebih mudah digambarkan dalam bentuk harga parameter farmakokinetikanya sesuai dengan yang dianjurkan oleh beberapa literatur.<sup>13,15</sup>

Pada pemberian secara oral, farmakokinetika teofilin digambarkan oleh kinetika absorpsi dan eliminasi. Dalam hal ini tidak tampak jelas adanya fase distribusi, sehingga dengan demikian prosesnya dapat diasumsikan mengikuti sistem model satu kompartemen.

Bila hasil penelitian ini dibandingkan dengan hasil para peneliti dari negara lain, terlihat bahwa secara rata-rata waktu paro biologik ( $t_{1/2}$ ) pada subyek orang Amerika lebih panjang dari subyek Indonesia yaitu ( $10,6 \pm 2,1$  jam) dari hasil penelitian Cerasa *et al.* (1988). Sementara subyek Indonesia waktu paro biologiknya lebih kecil yaitu ( $4,8 \pm 0,8$  jam). Dari data ini terlihat kesan bahwa perbedaan ras atau etnik dapat menyebabkan perbedaan kinetika eliminasi teofilin, sesuai dengan yang disebutkan oleh beberapa literatur (Hubeis, 1983; Kawai & Kato, 2000). Dalam penelitian ini didapatkan waktu paro biologik serum kelompok kontrol  $7,2 \pm 0,57$  jam dan perlakuan  $7,5 \pm 0,58$ .

Terlihat bahwa pemberian vitamin C 1 kali sehari 500 mg selama 7 hari tidak mempengaruhi kinetika absorpsi, sedikit meningkatkan kinetika eliminasi teofilin serum dosis tunggal 130 mg. Namun demikian peningkatan nilai kinetika eliminasi ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Walaupun vitamin C disebutkan dapat menginduksi enzim mikrosom yang berperan dalam metabolisme obat, dalam penelitian ini kita tidak dapat melihat efek itu secara jelas. Hal ini mungkin disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya lamanya vitamin C diberikan.

Pemberian vitamin C dosis tinggi dengan warfarin dapat menyebabkan penurunan kadar serum warfarin. Mekanisme yang menye-



babkan penurunan kadar serum warfarin tersebut tidak diketahui dengan pasti. Penurunan kadar serum warfarin diduga, karena adanya absorpsi yang tidak adekuat pada saluran cerna, yang disebabkan diare karena efek samping pemberian vitamin C.<sup>16</sup>

Disisi lain warfarin dan teofilin, metabolismenya sama- sama melibatkan sitokrom P 450 1A2.<sup>17</sup> Dapat dianalogikan vitamin C dapat mempengaruhi metabolisme teofilin, karena vitamin C diketahui dapat menginduksi enzim sitokrom P 450.

Teofilin tidak hanya dimetabolisme oleh enzim sitokrom P 450 isoenzim 1A2, tetapi juga oleh isozim 2D6, 3A3/4 dan 2E1. CYP 1A2 hanya terlibat pada reaksi N- demetilasi menjadi 1- metil santin (15-20%) dan 3- metil santin (10-15%), sementara isozim yang lain terlibat dalam reaksi 8- hidroksilasi membentuk 1,3- dimetil asam urat yang jumlahnya 45-55%. Dengan demikian CYP 1A2 hanya sekitar 25-35% terlibat dalam metabolisme teofilin. Dari kenyataan diatas, faktor ini juga cukup berperan, dalam hal tidak nyatanya pengaruh pemberian vitamin C dalam memacu metabolisme teofilin.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian pengaruh pemberian vitamin C 1 kali sehari 500 mg per oral selama 7 hari terhadap profil farmakokinetika teofilin 130 mg dosis tunggal per oral pada serum dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C 1 kali sehari 500 mg selama 7 hari tidak mempengaruhi profil farmakokinetika teofilin oral dosis tunggal pada serum.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Holford NHG, Tett S., 1996, Therapeutic drug monitoring: The strategy of target concentration intervention in T.M. Speight & N.H.G. Holford (eds) , Avery's Drug Treatment, 4th edition. New Zealand: ADIS International Limited; 225-255.
2. Albert P., 1998, The Scientific basis of drug-drug interaction: Mechanism and pre clinical evaluation. *Drug Inform J*; 32 : 657-664.
3. Limon L., 2000, Drug interaction: Decreasing the risk. *American Pharmaceutical Association Annual Meeting*, Medscape; 1-5..
4. Murphy AW, Platts-Mills TAE., 1998, Drugs used in asthma and obstructive lung disease in Michael Brown, (eds): *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, 3th edition. USA: Mosby Year Book Inc, ;797-810.

5. Lipworth BJ. Modern drug treatment of chronic asthma. *Br. Med J* 1999; 318:380-384.
6. Kawai M, Kato M., 2000, Theophylline for the treatment of bronchial asthma; Present status. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*:22(5):309-320.
7. Sianturi A, Mangkunegoro H, Nawas A., 2002, Efikasi teofilin lepas lambat pada penderita penyakit paru obstruktif kronik di RSUP Persahabatan Jakarta. *J Respir Indo*;22(1):16-29.
8. Atkinson RL. Nutritional aspect of pharmacology, in Michael Brown, (eds): *Human pharmacology, Molecular to Clinical*, 3<sup>rd</sup> edition. USA: Mosby Year Book Inc, 1998:843-860.
9. Roomi MW, Netke S, 1998, Tsao C. Modulation of drug metabolizing enzymes guinea pig liver by high intake of ascorbic acid. *Int Jour Vit and Nutr* : 68: 1-3.
10. Zannoni UG, Sato, PH., 1975, Effect of ascorbic acid on microsomal drug metabolism in C.G. King and J.J. Burns (eds): *Second Conference on vitamin C*. New York:Academy of Sciences:121-131.
11. Shargel L & Yu ABC., 1992, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, East Norwalk: Appleton & Lange.
12. Benet LZ, Kroetz, DL, Sheiner LB., 1996, *Pharmacokinetics. The dynamic of drug absorption, distribution, and elimination* in J.G. Hardman & L.E. Limbird, (eds); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> edition. New York, Mc Graw-Hill Company:3-27.
13. Sastroasmoro S, Ismael, S., 1995, *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*, Binarupa Aksara, Jakarta..
14. Thakker KD, Grady LT., 1982, *Aminophylline* in Florey, K. (ed): *Analytical Profiles of Drug substance*, New York: Academic Press.:1-37.
15. Hubeis AA., 1983, *Teofilin studi eksperimental profil farmakokinetik*, Disertasi Surabaya, Airlangga University Press.
16. Stockley, IV., 1995, *Drug interaction: A source book of adverse interaction, their mechanisms clinical importance and management*, Paris, Blackwell Science.
17. Buck ML., 1997, *Cytochrome P-450 enzyme system and effect on drug metabolism*. *Ped Pharmacol Ther* :3 (5) : 1-7.

